



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
6º ano – Mestrado Integrado em Medicina



Avaliação de estratégias terapêuticas em recorrência aguda de Embolia Pulmonar – a propósito de um caso clínico

Clínica Universitária de Medicina I

Serviço de Medicina Intensiva,

Centro Hospitalar Lisboa Norte

Discente: Ana Rita Fontes da Costa, nº FMUL 12676

Orientadora: Dra. Rita Marçal

Abstract

Pulmonary embolism is an important cause of death, but there remain questions to be answered about its management, particularly in the case of an acute recurrence. Therefore, we present a case report of an acute recurrence of a massive pulmonary embolism and made a literature review, with the objective of proposing a diagram with the approach for this clinical condition.

In the bibliographic review, we found that there were no randomized clinical trials, thus, in the end, our proposal is based on case reports.

The proposed therapeutic options can be divided in medical and surgical. Parenteral anticoagulation remains an important therapeutic approach. The administration of a new dose of thrombolytic is debatable, due to the elevated risk of bleeding, ergo the endovascular approach by catheter or surgery are the options to be considered, despite the fact that this approaches are not available in every hospital. In the end, the decision making will depend on each case and the evaluation of the thrombolytic risk should be prioritized, even if there remain questions to be answered about this particular clinical situation.

Resumo

O tromboembolismo pulmonar maciço é uma causa importante de morte, sendo que permanecem questões em aberto em relação à sua abordagem, particularmente no caso de recorrência precoce. Assim, apresentamos um caso clínico de recorrência aguda de embolia pulmonar maciça e efetuamos uma revisão da literatura, tendo como objetivo propor um diagrama de atuação nesta condição clínica.

Da revisão bibliográfica efetuada, salienta-se ausência de estudos randomizados, pelo que a proposta que no final é apresentada baseia-se em casos reportados.

As opções terapêuticas propostas dividem-se em médicas e cirúrgicas. Anticoagulação parentérica permanece um pilar importante da terapêutica. A administração de nova dose de trombolíticos permanece em discussão, devido ao elevado risco hemorrágico, pelo que a abordagem endovascular por cateter ou cirúrgica são opções a considerar, mas que não estão disponíveis em todos os centros. No final, a tomada de decisão depende de cada caso, dando-se primazia à avaliação de risco tromboembólico, apesar de permanecerem questões por responder quanto à abordagem destas situações clínicas.

Palavras-chave: recorrência tromboembolismo pulmonar maciço, trombólise, anticoagulação parentérica, abordagem endovascular, embolectomia cirúrgica

Lista de siglas:

ACO, anticoncepção oral

AD, aurícula direita

ATIII, antitrombina III

AVC, acidente vascular cerebral

ECG, eletrocardiograma

ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation

EV, endovenoso

HBPM, heparina de baixo peso molecular

HNF, heparina não fracionada

Htc, hematócrito

IC, intervalo de confiança

IVG, interrupção voluntária da gravidez

MI, membro inferior

MS, membro superior

MTHFR, metileno-tetra-hidro-folato-redutase

NOAC's, novos anticoagulantes orais

PSAP, pressão sistólica da artéria pulmonar

RM, ressonância magnética

rt-PA, ativador de plasminogénio tecidual recombinante

SAAF, Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos

SC, subcutâneo

TC, tomografia computadorizada

TT, transtorácico/a

TEP, tromboembolismo pulmonar

TVP, trombose venosa profunda

VCI, veia cava inferior

Introdução

O tromboembolismo pulmonar (TEP) maciço é uma causa importante de morte: certos estudos revelam que aproximadamente 370.000 mortes ocorreram por TEP em seis países na Europa em 2004 [1]. Ainda assim, permanecem questões em aberto em relação à abordagem do tromboembolismo pulmonar maciço, particularmente no caso de recorrência precoce (nas primeiras 48h após o primeiro episódio).

Com base na apresentação de um caso clínico é nosso objetivo efetuar revisão da literatura, propondo opções terapêuticas no contexto de recorrência precoce de tromboembolismo pulmonar maciço.

Caso clínico

Mulher de 30 anos, enfermeira, com viagem aérea de longo curso 2 semanas antes da apresentação clínica. Tinha estado parcialmente imobilizada nos dias prévios por hérnia discal cervical; cumpria anticoncepção oral (ACO). História ginecológica G2P2. Na segunda gestação teve uma tromboflebite, sem flebotrombose, tratada com heparina de baixo peso molecular durante 1 mês.

Dirigiu-se ao Serviço de Urgência Central do Hospital de Santa Maria no dia 28/12/2014 por insuficiência respiratória aguda e taquipneia. Apresentava-se vígil e orientada, em taquicardia sinusal (130-140 bpm), com uma pressão arterial de 137/94 mmHg, SatO₂ 98% com aporte de O₂ por máscara de Venturi 60%, polipneica e com sinais de hipoperfusão periférica. Por suspeita de TEP, realizou Angio-Tomografia Computorizada (TC) torácica que confirmou a presença de defeitos de repleção em ambas as artérias pulmonares e praticamente em todos os ramos lobares e segmentares bilateralmente, com dilatação do tronco comum da artéria pulmonar e do ventrículo direito (figuras 1 e 2). Electrocardiograma (ECG) (figura 3) em taquicardia sinusal, com inversão da onda T nas derivações DII, DIII e V1-V5, com padrão de bloqueio incompleto de ramo direito. Da avaliação analítica destacava-se troponina de 0,33 ng/mL, D-Dímeros de 0,86 ug/mL e NT-proBNP de 5809 pg/mL. Realizou ainda ecocardiograma transtorácico (TT) (figura 4), que confirmou dilatação de cavidades direitas com sobrecarga e compromisso funcional do ventrículo direito.

À admissão na Unidade de Cuidados Intensivos efetuou trombólise com 100 mg de alteplase e manteve anticoagulação com enoxaparina ajustada ao peso.

Apresentou uma evolução favorável com recuperação da função cardíaca, monitorizada por ecocardiografia TT, e ausência de complicações hemorrágicas. Recuperou da sua

insuficiência respiratória, passando a carecer apenas aporte de O₂ através de óculos nasais a 1L/min. Às 24h de internamento foi transferida para um serviço de medicina por se apresentar clinicamente estável, sob anticoagulação com enoxaparina.

Aproximadamente 48h após o início dos sintomas de TEP e 24h após ter sido transferida para um serviço de medicina, a doente iniciou novo quadro de cansaço para pequenos esforços e dispneia. Foi colocada hipótese de novo TEP, pelo que repetiu Angio-TC, que revelou defeitos de repleção ao contraste em ambas as artérias pulmonares, de aspeto imagiológico sugestivo de um evento agudo, com extensão para ramos lobares, segmentares e subsegmentares, mas com menor proeminência do tronco da artéria pulmonar. Efetuou novo ECG, que tinha inversão da onda T nas derivações precordiais direitas (V1-V3) e novo ecocardiograma TT, com ligeira dilatação do ventrículo direito, sem disfunção ventricular. Realizou ainda avaliação imagiológica dos eixos venosos dos membros inferiores que evidenciou trombo femoral esquerdo. Visto a doente não se apresentar hemodinamicamente instável, iniciou apenas heparina não fracionada. Novamente, a doente teve uma evolução favorável, sem novos episódios de dispneia, mas com cansaço para pequenos esforços, polipneia ligeira, mas sem dessaturação. Não teve complicações da anticoagulação, tendo iniciado rivaroxabano por dificuldade no ajuste da dose de heparina. Repetiu ecocardiograma TT um dia após início do novo TEP com discreta dilatação do ventrículo direito, com função normal e pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) estimada de 30 mmHg. Devido à estabilidade clínica foi novamente transferida para uma enfermaria de medicina, onde manteve em curso investigação da etiologia trombótica.

Ainda durante a fase aguda do quadro clínico e após sua resolução, iniciou-se pesquisa de fatores pró-trombóticos associados, tendo-se assumido como fatores a viagem de longo curso e a anticoncepção oral. Imagiologicamente, a TC, mamografia e ecografia mamária realizadas a 08/01/2015 não mostraram evidência de doença neoplásica que justificasse esta situação clínica. Realizou ressonância magnética (RM) da coluna cervical a 09/01/2015 para estudo de hérnia cervical e de cervicalgia pós infiltração epidural em Dezembro de 2014, que não mostrou alterações que justificassem o quadro de TEP.

Analiticamente, investigou-se fatores pró-trombóticos hereditários (proteína S, proteína C, antitrombina III, homocisteína) e fatores adquiridos auto-imunes, como Síndrome dos Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF) (anticoagulante lúpico, anticardiopina, ANA, anticorpos anti-DS-DNA, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La e anti-beta 2 glicoproteína 1

– IgM e IgG) que não apresentaram quaisquer alterações. Também não foram encontradas alterações a nível da cascata do complemento, na eletroforese de proteínas ou agentes infecciosos, como HIV e hepatites B e C. Concluindo, não se identificaram alterações que justificassem o quadro clínico da doente.

Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica englobando meta-análises, revisões sistemáticas, estudos randomizados, estudos retrospectivos e casos clínicos (desde 1 de Novembro de 2010 até 1 de Março de 2016) em bases de dados PubMed e ScienceDirect utilizando os seguintes termos: “acute pulmonary embolism management”; “acute pulmonary embolism thrombolysis”; “acute pulmonary embolism new oral anticoagulants”; “new oral anticoagulants”; “recurrent pulmonary embolism” e “massive acute pulmonary embolism recurrence”. Os critérios de exclusão foram os seguintes: casos clínicos que se referiam apenas a único episódio de TEP, com informação clínica escassa e casos em que a língua nativa não era perceptível para os autores.

Resultados de pesquisa de case reports

Na tabela 1 descrevem-se sumariamente todos os casos isolados reportados na literatura [2-14], salientando-se o escasso número encontrado. Foram incluídos quinze casos clínicos que se referiam a recorrências de TEP, quer tenham sido recorrências precoces ($\leq 48h$) ou tardias ($>48h$) e casos de TEP de baixo risco (sem repercussão hemodinâmica) a alto risco (instabilidade hemodinâmica – choque ou hipotensão).

Apenas um caso se refere a recorrência precoce de TEP maciço, sete referem-se a recorrências tardias de TEP maciço e os restantes sete relatam episódios de TEP de baixo risco ou de risco intermédio.

No que concerne aos casos de recorrência de TEP maciço (oito no total), verificou-se que apenas um ocorreu num idoso de 72 anos, outro num adulto de 60 anos e os restantes seis em jovens adultos (27-44 anos). Recorrências de TEP em indivíduos mais jovens (<55 anos), principalmente de alto-risco, devem suscitar uma investigação mais aprofundada de fatores pró-trombóticos, nomeadamente trombofilias hereditárias e patologias auto-imunes. Não devem ser esquecidas as neoplasias como fatores pró-trombóticos importantes, nomeadamente em doentes mais velhos. Em cinco destes casos, os fatores pró-trombóticos já eram previamente conhecidos, pelo que não se

procedeu a nenhuma investigação posterior. Nos restantes três casos, as etiologias são desconhecidas, sendo que não se referem a qualquer investigação de fatores pró-trombóticos.

Excetuando um caso que se refere a recorrência precoce de TEP, verificou-se que a trombólise foi eficaz. Em três destes casos, os doentes estavam a realizar anticoagulação parentérica aquando da recorrência de TEP. Em dois casos de recorrência tardia, as doentes tinham realizado terapêutica com anticoagulação oral durante seis meses e noutro caso o doente tinha realizado profilaxia com coumarin durante um ano, após o primeiro TEP. Em cinco casos, os doentes que tiveram uma recorrência tardia não estavam a realizar qualquer tipo de anticoagulação.

Três dos casos referem-se a mulheres grávidas (2 no primeiro trimestre e 1 no segundo trimestre), um caso a um doente que tomava clozapina (etiologia trombótica), noutro caso (doente de 72 anos) observava-se um trombo na válvula tricúspide, noutro o doente (60 anos) tinha tido um AVC oito semanas antes do TEP, não estando indicado se esteve imobilizado ou não, outro caso refere-se a uma doente com Síndrome Klippel-Trenaunay-Weber e, por último, um único caso que se refere a uma recorrência precoce de TEP num doente com esferocitose hereditária e forâmen oval patente. Em todas estas situações, optou-se administrar um trombolítico sempre que se estava na presença de uma recorrência de TEP de alto-risco. Em nenhum caso foi realizada embolectomia pulmonar cirúrgica. Apenas no caso de recorrência precoce de TEP maciço se realizou embolectomia cirúrgica de trombos localizados nos membros inferiores e superiores, mas não dos trombos pulmonares.

Em três casos isolados, verificou-se que os doentes ficaram a realizar varfarina a longo-prazo. Sendo que num dos casos a mulher estava grávida, apenas se iniciou após o parto, tendo estado a ser administrada HBPM até ao parto nos três casos relativos a mulheres grávidas. Em dois destes casos, foram colocados filtros na veia cava inferior (VCI). Nos restantes três casos não são descritas quaisquer terapêuticas profiláticas após recorrência do TEP.

Nos restantes casos clínicos (7 casos) observaram-se recorrências tardias de TEP de baixo-risco ou de risco intermédio. Em três casos, os doentes eram adultos com mais de 50 anos de idade e nos restantes quatro tinham entre 19 e 45 anos. Em dois casos em que os doentes tinham mais do que 50 anos, os fatores pró-trombóticos eram previamente conhecidos. Apenas num caso de um doente com mais de 50 anos é que se procedeu à investigação de possível etiologia pró-trombótica, tendo-se identificado uma

neoplasia. Nos casos de indivíduos mais novos, os fatores já eram conhecidos, exceto na situação de uma doente com 19 anos, tendo-se procedido à investigação de possíveis patologias subjacentes e identificado SAAF.

Em seis destes casos isolados, após o primeiro TEP os doentes realizaram terapêutica com varfarina a curto-prazo (até a um máximo de 9 meses). Em apenas um caso é referido que o doente iniciou após o primeiro TEP rivaroxabano e que ainda estava a realizar aquando da recorrência de TEP.

Relativamente à etiologia trombótica, em dois artigos verificou-se que os doentes tinham SAAF, noutros dois casos os doentes tinham uma neoplasia, um caso em que a doente apresentava uma variação anatómica VCI, um caso de Síndrome de Klinefelter e, por último, uma situação com etiologia desconhecida. Em dois casos, os doentes apresentaram mais do que 2 episódios de TEP de risco intermédio ou baixo.

Quanto ao tratamento da recorrência, em cinco casos foi administrada anticoagulação parentérica e reiniciada varfarina a longo prazo após o quadro agudo. Num caso foi reiniciado rivaroxabano, com ajuste da dose e horário da toma do fármaco. Numa das situações em que se verificou mais do que uma recorrência de TEP, optou-se por tratar cada episódio com heparina de baixo peso molecular (HBPM) e varfarina, sendo que após a última recorrência manteve-se o anticoagulante oral a longo prazo. No outro caso em que se observou mais do que uma recorrência, a terapêutica aplicada após um novo episódio de TEP foi dabigatrano, visto a doente não ter aderido à terapêutica com varfarina, instituída após o primeiro TEP. Em nenhum destes casos de recorrência tardia de TEP de risco intermédio ou baixo foi realizada embolectomia cirúrgica ou colocação de filtro na VCI.

Revisão da literatura

O tromboembolismo pulmonar maciço, apesar de representar apenas 5% da população de doentes com TEP, é uma condição com elevada mortalidade a curto prazo/intra-hospitalar, estimando-se que seja pelo menos de 15% [15, 16]. Apesar da maior parte dos doentes com TEP se apresentarem inicialmente hemodinamicamente estáveis, uma proporção não-negligenciável irá deteriorar ou desenvolver uma recorrência precoce (6,9% aos 30 dias) [15,17], pelo que é imperativo uma abordagem que reduza consideravelmente o risco de morte, sem que implique elevado risco de complicações.

Do ponto de vista da insuficiência respiratória os doentes com TEP maciço raramente necessitam de ventilação mecânica, mas quando necessária, há que ter em atenção que a

indução de pressão positiva intratorácica diminui o retorno venoso, podendo agravar a função do ventrículo direito [19]. Ainda está em investigação a utilização de Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) [20].

No que concerne o equilíbrio hemodinâmico os doentes com TEP maciço apresentam-se em choque obstrutivo, pelo que poderá ser considerada expansão criteriosa de volume (não devendo esta ser agressiva (500 mL)) [1, 18, 19]. O compromisso de função do ventrículo direito pode carecer de suporte vasopressor como norepinefrina, dobutamina, dopamina ou epinefrina [19]. Alguns pequenos estudos mostram que a inalação de óxido nítrico pode ser benéfica, melhorando a função pulmonar [1].

Na realidade, o passo seguinte e mais importante no tratamento de um TEP maciço é a remoção e prevenção da propagação do trombo. As recomendações mais recentes indicam que se deverá fazer anticoagulação parentérica, trombólise, embolectomia pulmonar cirúrgica ou ainda abordagem percutânea endovascular guiada por cateter, tendo em conta que estas duas últimas hipóteses estão apenas indicadas no caso de ineficácia ou contraindicação absoluta da trombólise [19].

Ainda existem dúvidas quanto à abordagem no caso de recorrência precoce de TEP, particularmente em situações de instabilidade hemodinâmica, tendo-se verificado que existe escassa literatura relativa a esta situação particular nem à sua terapêutica.

Porém, apesar de não existirem revisões sistemáticas ou meta-análises que concluam qual o melhor tratamento de um TEP maciço e sua recorrência precoce, existem na literatura propostas que deverão ser mais afincadamente estudadas no futuro. Assim, presentemente as seguintes abordagens poderão ser consideradas: anticoagulação parentérica, trombólise e abordagem cirúrgica ou percutânea endovascular.

Anticoagulação parentérica

O objetivo de fazer anticoagulação parentérica é prevenir morte precoce e recorrência, aquando do tratamento de um primeiro TEP. Num estudo publicado em 2010, os doentes que se apresentavam com TEP no Serviço de Urgência e recebiam imediatamente após suspeita diagnóstica heparina não fracionada tinham uma taxa de mortalidade intra-hospitalar inferior (1,4% vs. 6,7%, intervalo de confiança (IC) 95%, $P=0,009$) assim como aos 30 dias (4,4% vs. 15,3%, IC 95%, $P<0,001$) comparativamente aos doentes que recebiam esta terapêutica apenas depois da confirmação diagnóstica [21]. A redução da mortalidade também se observa quando se utilizam heparinas de baixo peso molecular ou fondaparinux, que são preferíveis à

heparina não fracionada (HNF) por apresentarem menor risco hemorrágico, sendo que a anticoagulação endovenosa (EV) ou subcutânea (SC) em fase aguda de um TEP deverá ser mantida durante 5-10 dias [19]. Portanto, no caso de recorrência precoce de TEP a anticoagulação parentérica, de acordo com as guidelines, ainda estará a ser realizada (o novo episódio trombótico ocorre sob doses ajustadas de anticoagulação). Assim, a continuação ou interrupção da anticoagulação vai depender da abordagem que será posteriormente escolhida. No caso de se efetuar nova dose de fibrinólise (apenas metade da dose), a infusão de HNF deverá ser interrompida durante a administração do trombolítico, continuando a sua administração posteriormente até se substituir, algumas horas depois, por HBPM ou fondaparinux [19].

Num estudo que procurou perceber os outcomes da abordagem percutânea endovascular, os doentes, apenas após serem submetidos a este procedimento, é que iniciaram HNF e posteriormente varfarina. Apesar de não se ter estudado se o risco hemorrágico durante e após este procedimento é superior com a toma de anticoagulação, optou-se, neste estudo, por apenas iniciar a anticoagulação com HNF após o procedimento, assumindo como risco hemorrágico as lesões que o cateter pode provocar, como perfuração da artéria pulmonar ou estruturas cardíacas e tamponamento cardíaco [22].

Portanto, a anticoagulação EV ou SC continua a ser um pilar importante no tratamento de um TEP de alto risco e na sua recorrência.

Trombólise

Os trombolíticos têm sido utilizados para o tratamento de TEP com compromisso hemodinâmico, verificando-se uma redução significativa da mortalidade e recorrência [1]. Estudos indicam que a utilização de trombolíticos em fase aguda de um TEP de risco elevado, ou seja, maciço, reduz a mortalidade relacionada diretamente com o TEP de 3,0% no grupo de controlo para 0,6% no grupo que faz trombólise, sendo que não existe diferença significativa consoante o regime de trombólise utilizado (uroquinase, estreptoquinase e ativador de plasminogénio tecidual recombinante (rt-PA)) [23]. A redução da recorrência de TEP também é significativa, visto que a incidência de recorrência num grupo que não faz trombolíticos é de 2,9% e num grupo que faz esta terapêutica é de 1,3%, não se verificando, mais uma vez, diferença significativa entre os regimes aplicados [23].

No entanto, a trombólise acarreta risco de hemorragia grave que não deve ser ignorado: numa meta-análise, concluiu-se que no grupo de controlo, que não tinha recebido trombolíticos, a incidência de hemorragia maior (definida pela necessidade de transfusão sanguínea, com ou sem instabilidade hemodinâmica) é de 3,6% e no grupo que fez trombólise aumenta para 9,9% [23]. Hemorragia intracraniana e posterior morte são as principais complicações que se procuram evitar após a administração de trombolíticos, verificando-se incidência de 0,3% no grupo de controlo, contra 1,7% no grupo em que é administrada trombólise. [23]. Assim, vários estudos têm tentado provar que administração de doses inferiores ao recomendado traduzem-se em outcomes semelhantes, mas com menor risco hemorrágico. Numa meta-análise de 2014, verificou-se que, em estudos em que se utilizaram doses inferiores de rt-PA, como o alteplase ou o tenecteplase, a incidência de complicações hemorrágicas foi inferior nos casos em que foram utilizadas as doses correntemente recomendadas [24].

Porém, nesta revisão da literatura pretendeu-se para além disto, rever a abordagem terapêutica em recorrência precoce de TEP maciço, nomeadamente após a administração de dose recomendada de trombolítico, como ocorreu no caso clínico descrito. Num caso isolado publicado em 2010 [14], um homem caucasiano de 41 anos, com antecedentes de esferocitose e esplenectomizado em criança, apresenta um quadro agudo de TEP e isquémia de um membro inferior e um superior. Iniciou HNF, foi submetido a embolectomia cirúrgica no membro inferior isquémico, iniciou ventilação invasiva no pós-operatório por hipoxémia. O ecocardiograma transesofágico revelou forâmen oval patente e dilatação do ventrículo direito, pelo que se optou por fazer rt-PA em doses recomendadas. No dia seguinte, foi submetido a outra embolectomia cirúrgica, mas no membro superior, sendo que imediatamente após a intervenção dessaturou e desenvolveu hipertensão pulmonar sistólica, pelo que se optou por fazer nova dose de trombolítico (sem redução de dose). O doente melhorou, sem hemorragia. Posteriormente, foi colocado filtro na veia cava inferior de forma a prevenir uma nova recorrência de TEP, tendo tido alta a um mês de internamento, clinicamente estável e com varfarina.

Sendo apenas um caso único, não é possível concluir se o mais correto nas situações de recorrência precoce de TEP maciço é fazer uma nova administração de trombolítico em doses recomendadas, tendo em conta o risco elevado de hemorragia fatal. Num estudo retrospectivo de apenas um centro, que estudou casos de falência da terapêutica com trombolíticos, verificou-se que os doentes que repetiam trombólise tinham uma

mortalidade de 38% comparando com os 7% associados aos doentes que eram submetidos a embolectomia cirúrgica [25].

Assim, em centros com competência na abordagem cirúrgica ou endovascular, em casos de falência da terapêutica com trombolítico ou de recorrência precoce com instabilidade hemodinâmica, a embolectomia cirúrgica ou fragmentação/aspiração com cateter são as abordagens recomendadas [25]. No entanto, em situações em que não é possível aceder aos métodos mais invasivos, uma nova toma de trombolíticos poderá ser ponderada se se objetivar instabilidade hemodinâmica, sendo que se poderá diminuir a dose para metade do recomendado, apesar de não existir evidência científica reportada.

Abordagem percutânea endovascular e cirúrgica

A abordagem percutânea endovascular, nas recomendações atuais, está indicada quando existem contraindicações absolutas para a trombólise ou quando esta é ineficaz [19, 26]. Alguns dados indicam que esta abordagem pode ser de primeira linha nalguns casos em particular, em detrimento da utilização de trombolíticos ou que pode ainda ser utilizada em conjunto com trombólise, tendo atingido, nalguns estudos, uma taxa de sucesso clínico de 86,5% [26]. O acesso endovascular do trombo permite recorrer à sua aspiração e infusão local de trombolíticos, diminuindo a probabilidade de complicações hemorrágicas em qualquer local (incidência é de apenas 2,4%) [26]. Tendo em conta que nesta abordagem terapêutica o trombolítico é infundido localmente e em menor quantidade do que quando administrado endovenosamente, esta parece ser uma terapêutica a considerar numa recorrência de um TEP de alto risco em que se terá realizado inicialmente trombólise. Porém, não existem dados suficientes, nem estudos comparativos que corroborem esta hipótese, para além de que nem todos os centros hospitalares têm instalações e profissionais que possam utilizar esta técnica.

Quanto à abordagem cirúrgica, ou seja, embolectomia, esta é também recomendada no caso da existência de contraindicações absolutas para a trombólise ou no caso da sua ineficácia e, apesar da realização de fibrinólise pré-operatória aumentar o risco de hemorragia numa embolectomia, essa não é uma contraindicação absoluta para a abordagem cirúrgica [19]. Estudos mais recentes mostram que se tem observado uma melhoria nos outcomes em casos abordados cirurgicamente quando aplicada em doentes selecionados e realizada por equipas cirúrgicas experientes, sendo que têm sido reportadas taxas de sobrevivência entre os 43% e os 89% [27]. A embolectomia deverá ser evitada em situações em que o doente tenha um trombo intracardíaco ou forâmen

oval patente e na presença de comorbilidades, como coagulopatia grave, história de hemorragia grave e paragem cardíaca, visto poderem aumentar o risco de complicações cirúrgicas [27, 28]. Alguns estudos têm procurado comparar trombólise com embolectomia cirúrgica: a mortalidade a curto-prazo (intra-hospitalar) parecia estar diminuída no grupo da cirurgia comparando com o grupo da trombólise, mas esta diferença não tem significado estatístico, para além de que estes estudos comparam a mortalidade por qualquer causa (grande parte dos doentes tem comorbilidades significativas) [28]. No entanto, a escolha entre uma abordagem ou outra deverá ser individualizada, sendo que em doentes com doenças crónicas importantes que afetam a sobrevivência a longo prazo a recomendação atual é trombólise e que em doentes sem comorbilidades major a abordagem cirúrgica poderá ser utilizada como primeira linha de tratamento [28].

Mais uma vez, não existem estudos que comparem a utilização de trombólise versus embolectomia numa recorrência de TEP de alto risco, mas sim no caso de ineficácia da terapêutica inicial com dose recomendada de trombolítico. Num estudo retrospectivo de um único centro, observou-se que os doentes que repetiam trombólise tinham maior probabilidade de morte por TEP (23% versus 7%, IC 95%, $P=0,39$), maior risco de complicações hemorrágicas (23% versus 14%, IC 95%, $P=0,82$) e recorrência de TEP (35% versus 0%, IC 95%, $P=0,015$), comparando com o grupo de doentes que foi submetido a embolectomia [27].

Assim, em centro onde é possível realizar uma embolectomia, esta será uma abordagem a considerar no caso de recorrência de TEP de alto risco, após realização de fibrinólise em doses recomendadas.

Novos anticoagulantes orais

Alguns dos novos anticoagulantes orais não dependentes da vitamina K, como o rivaroxabano, dabigatran e apixabano, estão aprovados na União Europeia para o tratamento de TEP agudo em doente hemodinamicamente estáveis [19]. No estudo EINSTEIN-PE, verificou-se que em doentes com TEP sintomático, mas hemodinamicamente estáveis, o rivaroxabano oral diminuía o risco de recorrência de TEP e de trombose venosa profunda tanto como a terapêutica standart, com probabilidade de hemorragia semelhante [29]. O estudo AMPLIFY comparou o apixabano com a terapêutica tradicional, tendo-se provado que não é inferior relativamente à prevenção de um novo TEP, morte por TEP e tem menor risco de

hemorragia [17]. Em relação ao dabigatrano, este foi estudado como fazendo parte de um regime com dois fármacos. Neste estudo, o RE-COVER, os doentes foram inicialmente tratados com heparina durante 5 a 11 dias, tendo sido iniciado o dabigatrano posteriormente, ou varfarina. Comparando com a varfarina, o dabigatrano mostrou não ser inferior relativamente à recorrência de eventos trombóticos venosos e morte relacionada com os mesmos e a incidência de hemorragia importante foi semelhante [17].

Contudo, nenhum NOAC foi ainda estudado como possível tratamento de um TEP maciço em fase aguda, pelo que são apenas recomendados em doentes com TEP sem instabilidade hemodinâmica.

Conclusão

A abordagem terapêutica de um TEP maciço tem melhorado ao longo dos anos, devido à forma como se progrediu na estratificação do risco de um tromboembolismo pulmonar em baixo, intermédio ou alto risco, este último também chamado de maciço. O tratamento inicial de um TEP maciço consiste em anticoagulação parentérica, suporte hemodinâmico e trombólise se não houver contraindicações absolutas, sendo que as opções seguintes são abordagem percutânea endovascular ou embolectomia, em centros onde é possível realizar estes procedimentos mais invasivos. Contudo, as dúvidas surgem quando não se observa melhoria do estado hemodinâmico do doente ou quando há uma recorrência precoce após a administração de uma dose recomendada de fibrinólise. Recorrências precoces de TEP não são muito frequentes, pelo que estas situações não estão estudadas, apesar de serem doentes com alto risco de mortalidade. Devido ao elevado risco de hemorragia fatal com a repetição de nova dose de trombólise recomendada, o procedimento seguinte aconselhado é a fragmentação e aspiração endovenosa do trombo, por via percutânea, sendo que nestes casos é possível administrar fibrinolítico diretamente no coágulo, evitando uma dose elevada de trombolítico em circulação. A segunda hipótese a considerar é a embolectomia cirúrgica, que hoje em dia apresenta menor mortalidade, principalmente quando realizada por equipas especializadas. Porém, nem em todos os hospitais são possíveis estas duas abordagens mais invasivas, pelo que é imperativo compreender qual o risco de repetir nova dose de trombolítico ou uma dose inferior, como metade do recomendado, risco esse que ainda não está estudado, pelo que se opta por realizar metade da dose recomendada, apesar de não existirem dados que suportem esta

abordagem. Quanto aos NOAC's, estes foram apenas estudados em situações agudas em TEP de intermédio e baixo risco, pelo que não são de todo recomendados em TEP de alto risco.

Assim, a abordagem de uma recorrência precoce de um TEP deve basear-se na terapêutica que terá sido realizada no primeiro TEP e no estado hemodinâmico do doente, não esquecendo a importância de contrabalançar os benefícios de uma nova dose de trombólise com o risco de hemorragia fatal que a mesma acarreta.

Agradecimentos

Especiais agradecimentos à Dra. Rita Marçal (Serviço de Medicina Intensiva, CHLN), por todo o apoio dado para a realização deste trabalho final de mestrado.

Bibliografia

- 1. Guy Meyer, Antoine Vieillard-Baron and Benjamin Planquette (2016) Recent advances in the management of pulmonary embolism: focus on the critically ill patients. *Annals of Intensive Care* 6: 19**
- 2. S.K. Agarwal, A.S. Binbrek, James A. Thompson, MD and Safia A.P. Siddiqui (2010) Massive Pulmonary Embolism and Acute Limb Ischaemia in a Patient of Hereditary Spherocytosis and Patent Foramen Ovale. *Heart, Lung and Circulation* 19: 742-744**
- 3. Ravindra Neelakanthappa Munoli, Samir Kumar Praharaj and Sripathy M. Bhat (2013) Clozapine-Induced Recurrent Pulmonary Thromboembolism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 25, 3: E50-E51**
- 4. Wendy Bottinor, MD, Jeremy Turlington, MD, Syed Raza, MD, Charlotte S. Roberts, NP, Rajiv Malhotra, MD, Ion S. Jovin, MD, Antonio Abbate, MD, PhD (2014) Life-Saving Systemic Thrombolysis in a Patient with Massive Pulmonary Embolism and a Recent Hemorrhagic Cerebrovascular Accident. *Tex Heart Inst J* 41, 2: 174-176**

5. **Yasemin Gunduz, Aysenur Ucar, Mehmet Bulent Vatan and Nurgul Keser (2013) Tricuspid valve thrombus causing acute pulmonary embolism. BMJ Case Reports 2013; doi:10.1136/bcr-2012-006995**
6. **Hinesh Upadhyay, Khalid Sherani, Abhay Vakil and Mohammed Babury (2016) A case of recurrent massive pulmonary embolism in Klippel-Trenaunay-Weber syndrome treated with thrombolytics. Respiratory Medicine Case Reports 17: 68-70**
7. **Emma L. Holden, Harpreet Ranu and Abhijat Sheth (2011) Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy – A report of three cases and follow up over a two year period. Thrombosis Research 127: 58-59**
8. **Pinar Kozan, Santhi Chalasani, David J. Handelsman, Anne H. Pike, and Bronwyn A. Crawford (2014) A Leydig Cell Tumor of the Ovary Resulting in Extreme Hyperandrogenism, Erythrocytosis, and Recurrent Pulmonary Embolism. J Clin Endocrinol Metab, January 99, 1:12–17**
9. **Celia Coelho Henriques, Filipa Lourenço, Begoña Lopéz, António Panarra and Nuno Riso (2012) Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis – limitations of current treatment strategies. BMJ Case Reports doi:10.1136/bcr.11.2011.5147**
10. **Yasmin S. Hamirani, Oleh Hnatiuk, Stuart Pett, Carlos A. Roldan (2014) Large serpiginous thrombus straddling the patent foramen ovale and traversing through mitral and tricuspid valves into both ventricles: a therapeutic dilemma of impending paradoxical embolism and recurrent pulmonary embolism. Radiology Case 8, 7: 1-13**
11. **J.-W. Chung, J.-B. Lee, B.-H. Kim, S.-P. Hong, J.-Y. Son, Y.-S. Lee, J.-H. Kim, M.-J. Seong (2013) Recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a patient with Klinefelter's syndrome. Herz 3: 306-308**
12. **Aylin Okur, M.D., Yavuz Selim İntepe, M.D., Halil İbrahim Serin, M.D., Uğur Yıldırım, M.D. and Ertuğrul Mavili, M.D (2014) Recurrent pulmonary embolism in an asthmatic patient who had interrupted inferior vena cava with azygous continuation. Arch Turk Soc Cardiol 42, 3: 277-280**

- 13. J Bakshi and R Stevens (2013) Rituximab therapy for recurrent thromboembolic disease in antiphospholipid syndrome. *Lupus* 22: 865–867**
- 14. J. Beye R-Westendorp F and G. Siegert (2015) Of men and meals. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 13: 943-945**
- 15. Paul L. den Exter, Tom van der Hulle, Frederikus A. Klok, Menno V. Huisman (2014) Advances in the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 133: S10-S16**
- 16. Francesco Pelliccia, Michele Schiariti, Claudio Terzano, Abdul M. Keyhani, Darrin C. D'Agostino, Giuseppe Speziale, Cesare Greco and Carlo Gaudio (2014) Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Update on Newer Pharmacologic and Interventional Strategies. *BioMed Research International* 2014: 1-6**
- 17. Rachel Limbrey and Luke Howard (2015) Developments in the management and treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir Rev* 24: 484–497**
- 18. John A Strange and David Pilcher (2014) Management of pulmonary embolism. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 15, 2: 72-77**
- 19. Richard Rokyta, Martin Hutyrá, Pavel Jansa (2015) 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* 57: e275-e296**
- 20. Giulia Maj, Giulio Melisurgo, Michele De Bonis and Federico Pappalardo (2014) ECLS management in pulmonary embolism with cardiac arrest: Which strategy is better?. *Resuscitation* 85: e174-e175**
- 21. Sean B. Smith, MD, Jeffrey B. Geske, MD, Jennifer M. Maguire, MD, Nicholas A. Zane, BA, Rickey E. Carter, PhD and Timothy I. Morgenthaler, MD (2010) Early Anticoagulation Is Associated With Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism. *Chest* 137, 6: 1382-1390**
- 22. Hülya Bayiz, Mert Dumantepe, Burak Teymen and Ibrahim Uyar (2015) Percutaneous Aspiration Thrombectomy in Treatment of Massive Pulmonary Embolism. *Heart, Lung and Circulation* 24: 46-54**

- 23. Christophe Marti, Gregor John, Stavros Konstantinides, Christophe Combescure, Olivier Sanchez, Mareike Lankeit, Guy Meyer and Arnaud Perrier (2015) Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. European Heart Journal 36, 605-614**
- 24. Zhu Zhang, Zhen-guo Zhai, Li-rong Liang, Fang-fang Liu, Yuan-hua Yang, Chen Wang (2014) Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. Thrombosis Research 133: 357-363**
- 25. Robin Condliffe, Charlie A Elliot, Rodney J Hughes, Judith Hurdman, Rhona M Maclean, Ian Sabroe, Joost J van Veen and David G Kiely (2014) Management dilemmas in acute pulmonary embolism. Thorax 69:174-180**
- 26. William T. Kuo, MD (2012) Endovascular Therapy for Acute Pulmonary Embolism. J Vasc Interv Radiol 23: 167-179**
- 27. Mark G. Davies, and Hosam F. El-Sayed, Current Status of Clot Removal for Acute Pulmonary Embolism (2016) Ann Vasc Surg 31: 211-220**
- 28. Yang Hyun Cho, Kiick Sung, Wook Sung Kim, Dong Seop Jeong, Young Tak Lee, Pyo Won Park and Duk-Kyung Kim (2016) Management of acute massive pulmonary embolism: Is surgical embolectomy inferior to thrombolysis?. International Journal of Cardiology 203: 579-583**
- 29. The EINSTEIN–PE Investigators (2012) Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med 366: 1287-97**

Tabelas e figuras

	Primeiro autor e ano de publicação	Idade, gênero	Recorrência de TEP ou outra patologia	Contexto clínico / Etiologia trombótica	Atitude terapêutica	Índice de impacto da revista
Recorrência precoce de TEP maciço	S.K. Agarwal (2010) [2]	41 anos, ♂	Quadro de TEP e isquemia do MS e MI esquerdo. 2º TEP nas primeiras 48h de internamento	Esferocitose hereditária, esplenectomizado, forâmen oval patente, viagem de avião com duração de 7h 15 dias antes.	HNF e embolectomia da veia femoral esquerda superficial ^a rt-PA em dose recomendada para TEP ^b Embolectomia da artéria braquial esquerda ^c rt-PA e filtro VCI ^d Varfarina a longo-prazo.	1.33
Recorrência tardia de TEP maciço	Ravindra Neelakanthappa Munoli (2013) [3]	34 anos, ♂	1º TEP aos 30 anos, 2º TEP aos 34 anos	Esquizofrenia, tratado com clozapina	1º TEP - estreptoquinase, profilaxia com coumarin. 2º TEP - tenecteplase e varfarina. Suspendeu clozapina.	2.765
	Wendy Bottinor (2014) [4]	60 anos, ♀	AVC hemorrágico 8 semanas antes de TVP e TEP de risco intermédio, 3 dias recorrência de TEP maciço, 2 paragens cardíacas.	TVP e TEP de risco intermédio após AVC hemorrágico	Inicialmente com heparina. 1 h após 2ª paragem cardíaca iniciou rt-PA, 10mg em bólus e 90 mg em infusão. Varfarina e filtro VCI.	0
	Yasemin Gunduz (2013) [5]	72 anos, ♀	TVP e TEP 5 anos antes. Trombo na válvula tricúspide. TEP maciço a D2 internamento	Dispneia, palpitações, tonturas/Trombo na válvula tricúspide	HNF (bólus 5000 U seguido de infusão 1000U/h) ^e 2º TEP - rt-PA, 100 mg em infusão.	0
	Hinesh Upadhyay (2016) [6]	36 anos, ♀	1º TEP e um 2º TEP um ano depois.	S. Klippel-Trenaunay-Weber	1º TEP - anticoagulação. 2º TEP - trombólise.	0
	Emma L. Holden (2011) [7]	1. 44 anos, grávida 25 semanas 2. 27 anos, grávida 11 semanas 3. 33 anos, grávida 8 semanas	1. TVP 10 anos antes, TEP maciço 25s gestação 2. TEP 7 anos, TEP maciço 11s gestação 3. TEP de baixo risco e 6 dias depois um TEP maciço. 6 semanas antes tinha tido isquemia digital	1. Etiologia desconhecida 2. Etiologia desconhecida 3. Etiologia desconhecida	1. TVP - 6 meses de anticoagulação oral. TEP - streptoquinase (250000 U em bólus e 100000/h em 24h). HBPM e varfarina ^f 2. 1º TEP – HBPM, 6 meses de varfarina. 2º TEP - alteplase (10mg em bólus e 90mg em 2h), HNF e HBPM ^g 3. Isquemia digital – varfarina e HBPM ^h 1º TEP - dalteparina, 10000 U, bid. 2º TEP - alteplase (10mg em bólus e 90mg em 2h), dalteparina (12000 U, aumentou para 15000 U)	2.44

(página seguinte)

(continuação)

Recorrência tardia de TEP não maciço	Pinar Kozan (2014) [8]	55 anos, ♀	TEP em 2005 e em 2007	Virilização, pós-menopausa. Tumor do ovário de células de Leydig, eritrocitose, Htc elevado	1º TEP - Varfarina a curto-prazo. 2º TEP - Varfarina a longo-prazo, Histerectomia total e salpingooforectomia	6.209
	Celia Coelho Henriques (2012) [9]	60 anos, ♂	1º TEP aos 54, 2º TEP aos 60 anos	SAAF	1º TEP - varfarina. 2º TEP - HBPM. Varfarina após quadro agudo.	0
	Yasmin S. Hamirani (2014) [10]	51 anos, ♂	1º TEP sub-macioso aos 50 anos, 2º TEP sub-macioso aos 51 anos	Carcinoma de células renais. Trombo intracardíaco. Má adesão à terapêutica.	1º TEP – varfarina, descontinuou 2 meses antes do 2º TEP. 2º TEP - heparina (1150 u/h), varfarina, id.	0
	J.-W. Chung (2013) [11]	45 anos, ♂	1º TEP e TVP 2º TEP 3 meses depois 3º TEP 2 anos depois do 1º TEP 4º TEP 1 ano depois do 3º TEP	Síndrome Klinefelter	1º TEP e TVP - HNF e 6 meses de anticoagulação oral. 2º TEP - 4 dias de varfarina e HNF. 3º TEP e TVP - HNF e varfarina. 4º TEP e TVP - HNF e varfarina a longo prazo.	0.912
	AylinOkur (2014) [12]	45 anos, ♀	1º TEP e 2º TEP com um ano entre ambos	Varição anatómica da VCI, veias hepáticas drenavam diretamente na AD	1º TEP - HNF, anticoagulação oral e 9 meses de varfarina. 2º TEP - HNF. Varfarina após 24h.	0
	J Bakshi (2013) [13]	19 anos, ♀	1º TEP 4 semanas após IVG. 2 TEP's nos 6 meses seguintes. 4º TEP 4 meses depois do 3º	SAAF. Má adesão à terapêutica.	1º TEP - heparina e varfarina ⁱ 3º TEP - dabigatran, 150 mg, bid ^j 4º TEP - dabigatran e rituximab.	2.481
	J. Beye R-Westendor F (2015) [14]	29 anos, ♂	1º TEP a 8/2014, 2ª TEP 5 meses depois	Não foi encontrada causa. 2º TEP tinha baixas concentrações plasmáticas de rivaroxabano	1º TEP - Rivaroxabano, 15 mg, bid, 21 dias seguido de 20 mg, bid. 2º TEP - nadroparina, bid, 2 semanas. Reiniciou rivaroxabano 20 mg, bid. Toma às refeições.	5.72

Tabela 1 - Case reports

^a Primeira 12 horas

^b Após detecção de forâmen oval patente e dilatação da AD

^c No dia seguinte

^d No pós-operatório após detecção de hipertensão arterial pulmonar

^e Após detecção do trombo.

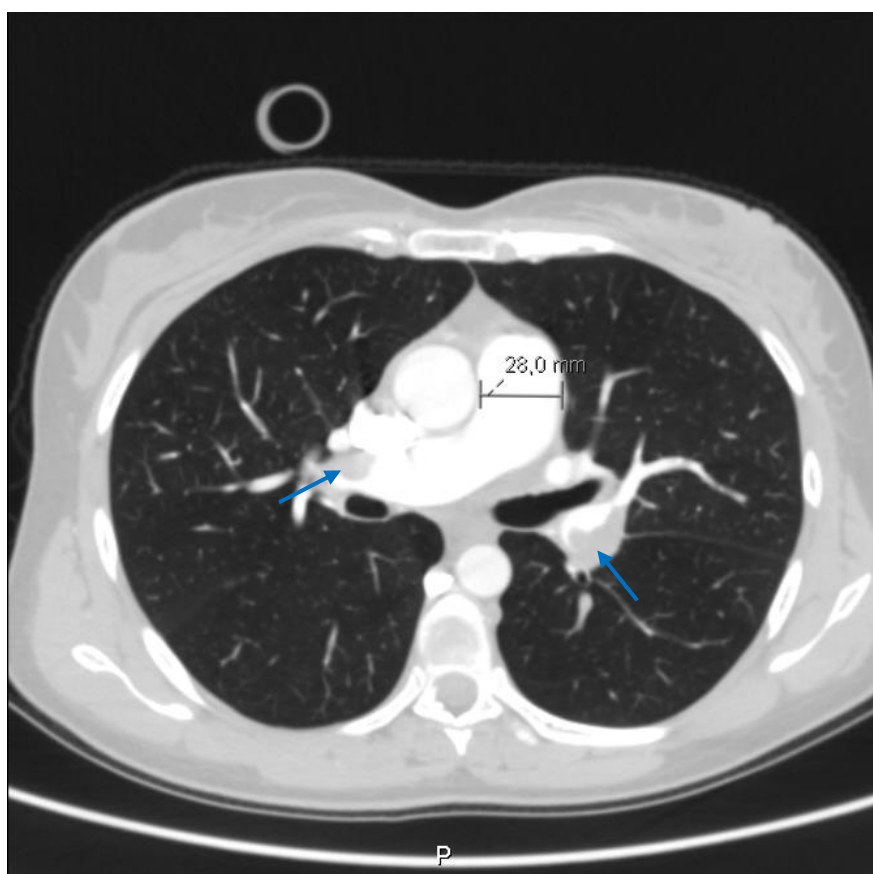
^f HBPM até ao parto e varfarina após o parto

^g HNF por 3 dias e HBPM até ao parto

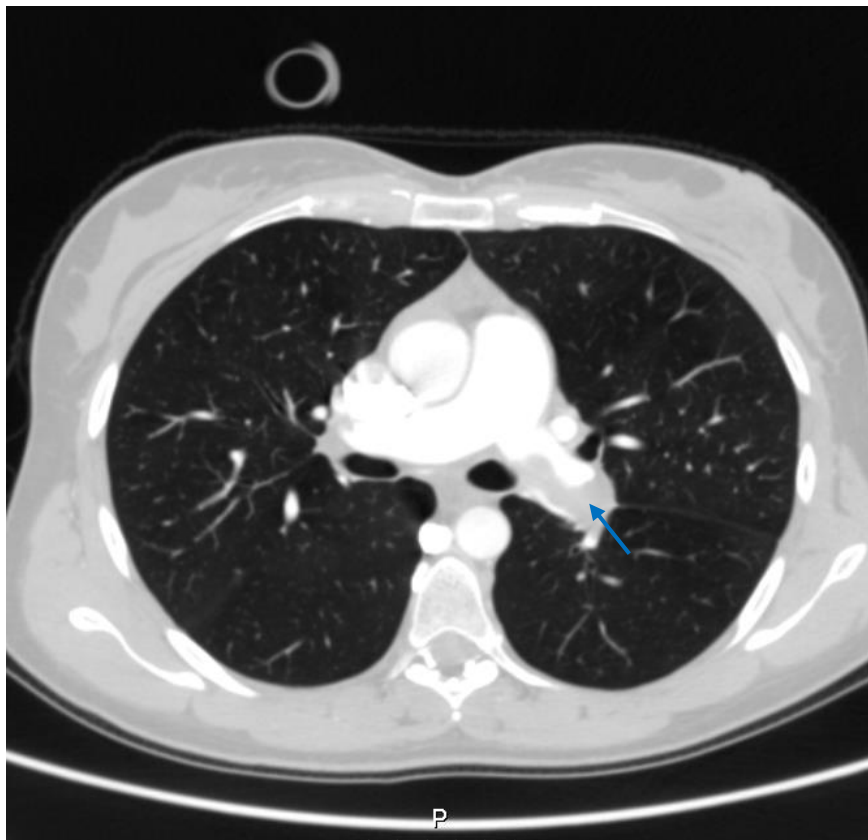
^h Descontinuou varfarina e iniciou HBPM

ⁱ Não cumpriu a terapêutica

^j Reduzida a dose por hemoptises e menorragias



*Figura 1 – Angio-TC torácica, corte axial, de 28/12/2014 (1º dia de internamento)
Dilatação do tronco comum das artérias pulmonares (28,0 mm)
Setas azuis – defeitos de repleção em ambas as artérias pulmonares, em relação com tromboembolismo pulmonar agudo extenso.*



*Figura 2 – Angio-TC torácica, corte axial, de 28/12/2014 (1º dia de internamento)
Seta azul – defeito de repleção na artéria pulmonar esquerda, em relação com
tromboembolismo pulmonar agudo extenso.*

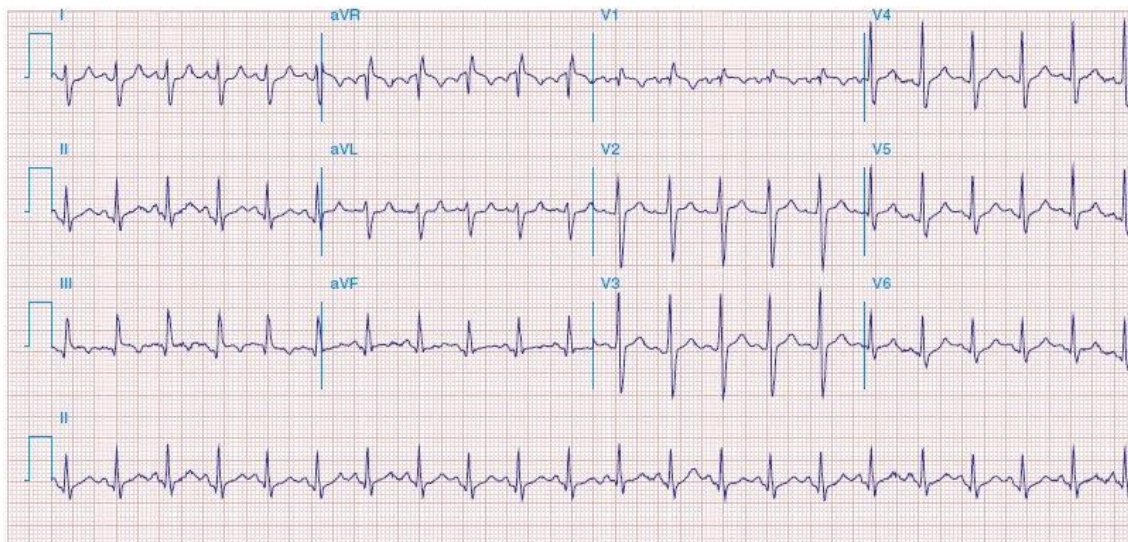


Figura 3 - ECG em ritmo sinusal, taquicárdia, padrão S1Q3T3.

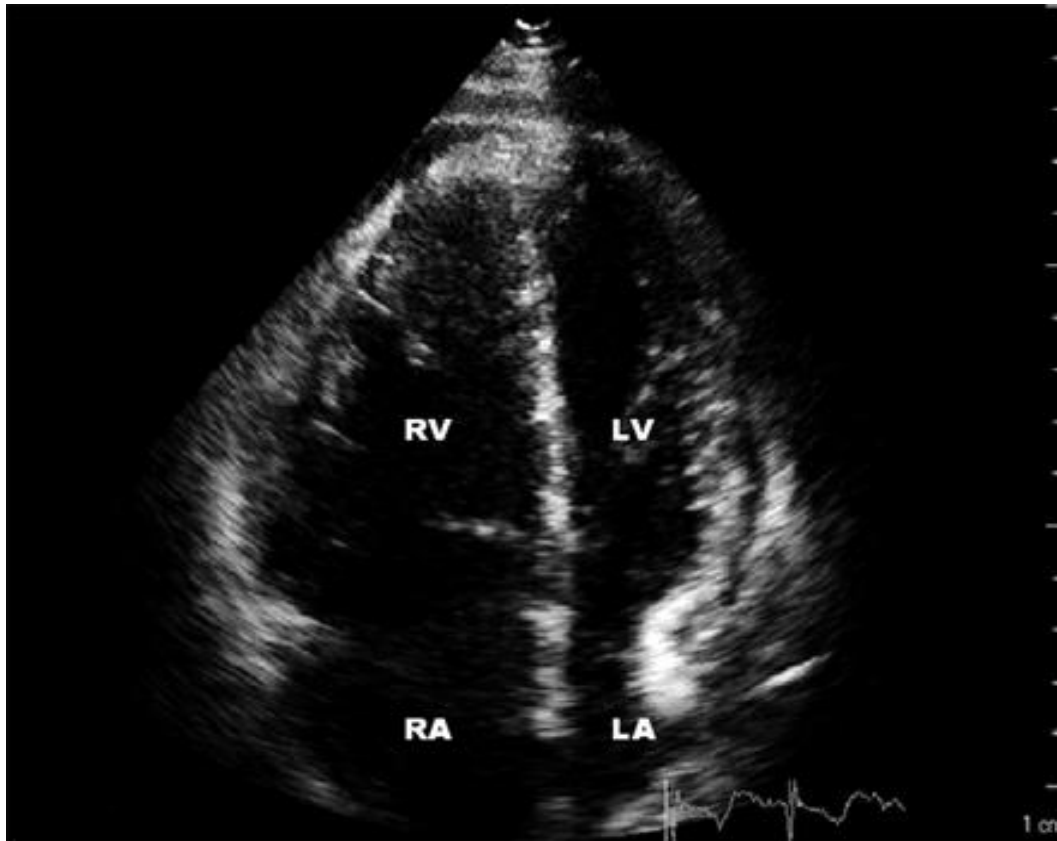
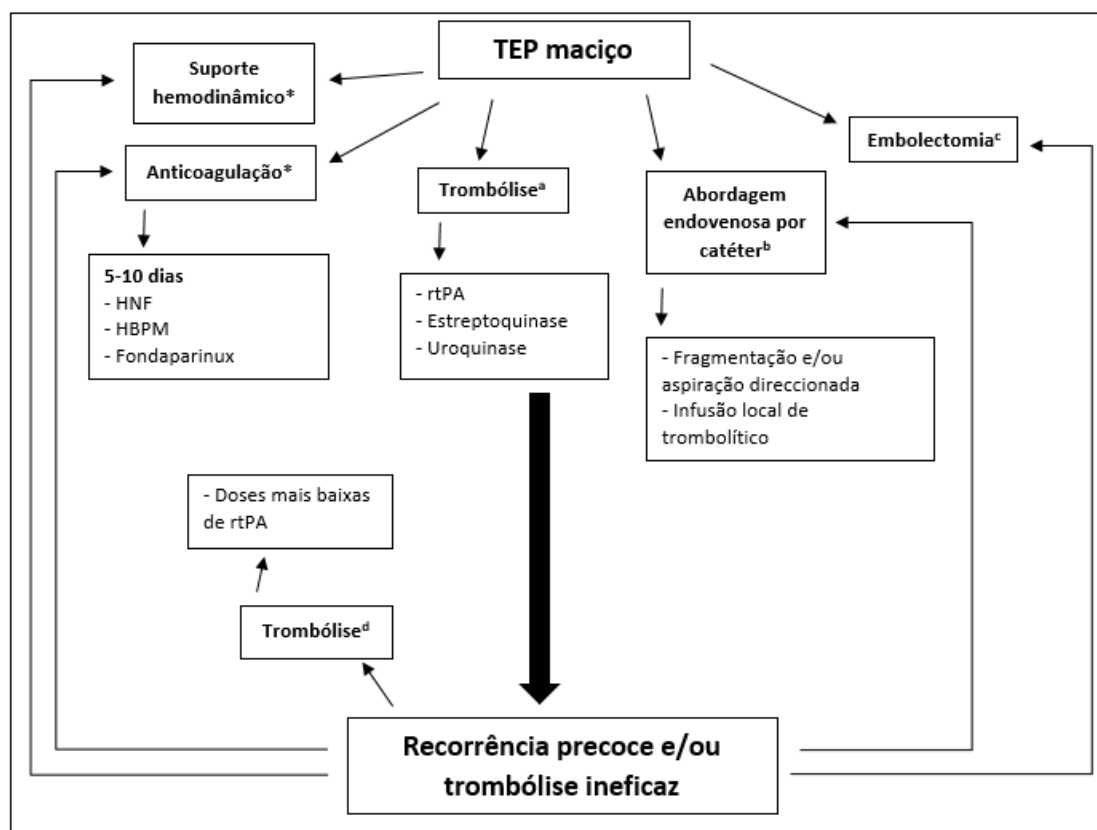


Figura 4 -Ecocardiograma transtorácico em janela apical de 4 câmaras, mostrando dilatação aguda de cavidades direitas.

Anexos



Anexo1 - Propostas terapêuticas para um TEP maciço e recorrência precoce após trombólise e/ou ineficácia de trombólise

* Deve ser iniciado imediatamente.

^a Se não existirem contraindicações absolutas. rtPA - 100mg em 2h; estreptoquinase - 250.000 IU de carga em 30 minutos, 100.000 IU/h em 12-24h; uroquinase 4400 IU/kg de carga em 10 minutos, 4400 IU/kg por hora em 12-24h.

^b Pode ser utilizado no caso de ineficácia de trombólise, recorrência precoce de um TEP ou ainda como primeira linha em casos em que existam contraindicações absolutas para trombólise. Se existirem recursos apropriados.

^c Pode ser realizada no caso de ineficácia de trombólise, recorrência precoce de um TEP ou ainda como primeira linha em casos em que existam contraindicações absolutas para trombólise. Se existirem recursos apropriados.

^d Alguns estudos mostram que doentes que repetem a dose recomendada de trombolíticos têm maior probabilidade de morrer por causa do TEP ou por eventos hemorrágicos. Outros estudos indicam que, fazendo apenas metade da dose recomendada de rt-PA num primeiro TEP, a taxa de recorrência e de risco de morte por TEP ou por eventos hemorrágicos é inferior ao fazer a dose recomendada, pelo que é a estratégia utilizada no Serviço de Medicina Intensiva do nosso hospital. No entanto, não há estudos que comprovam a adoção desta estratégia no caso de uma recorrência precoce de TEP.